

医薬品の品質確保に向けた取組みについて

令和5年12月27日

厚生労働省 医薬局

監視指導・麻薬対策課

Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan

1. 行政処分事案と品質確保に向けたこれまでの取組
2. 更なる品質確保に向けて

1. 行政処分事案と品質確保に向けたこれまでの取組
2. 更なる品質確保に向けて

医薬品製造業者等に対する行政処分事例一覧（令和3年～）

青字：後発医薬品関連事業者

| | 企業名（処分庁） | 処分日 |
|------|---|---|
| 令和3年 | 小林化工株式会社（福井県） | 2021年2月9日（業務停止、業務改善） |
| | 日医工株式会社（富山県） | 2021年3月5日（業務停止） |
| | 岡見化学工業株式会社（京都府） | 2021年3月27日（業務停止、業務改善） |
| | 久光製薬株式会社（佐賀県） | 2021年8月12日（業務停止） |
| | 北日本製薬株式会社（富山県） | 2021年9月14日（業務停止、業務改善） |
| | 長生堂製薬株式会社（徳島県） | 2021年10月11日（業務停止、業務改善） |
| | 松田薬品工業株式会社（愛媛県） | 2021年11月12日（業務停止、業務改善） |
| | 日新製薬株式会社（滋賀県） | 2021年12月24日（業務停止、業務改善） |
| 令和4年 | 富士製薬工業株式会社（富山県） | 2022年1月19日（業務改善） |
| | 共和薬品工業株式会社 （大阪府・兵庫県・鳥取県） | 2022年3月28日（業務停止、業務改善） |
| | 中新薬業株式会社（富山県） | 2022年3月30日（業務停止、業務改善） |
| | 辰巳化学株式会社（石川県） | 2022年9月2日（業務改善） |
| | 株式会社廣貫堂（富山県） | 2022年11月11日（業務停止、業務改善） |
| 令和5年 | ニプロファーマ株式会社（秋田県） | 2023年2月24日（業務改善） |
| | フェリング・ファーマ株式会社※（厚労省） ※海外の原薬製造所のGMP違反 | 2023年4月28日（業務改善） |
| | 小城製薬株式会社（京都府） | 2023年12月13日（業務停止、業務改善） |
| | 沢井製薬株式会社（厚労省・大阪府・福岡県） | 2023年12月22日（責任者※の変更、業務改善） ※医薬品等総括製造販売責任者 |
| | カイゲンファーマ株式会社（大阪府・北海道） | 2023年12月22日（業務停止、業務改善） |

小林化工(株)に対する行政処分

事案概要

- 令和2年12月、小林化工(株)が製造販売する抗真菌剤※に、睡眠導入剤の混入事案が発生
※「イトラコナゾール錠50「MEEK」1ロット(100錠包装929箱)。納入医療機関・薬局数、237施設(39都道府県)。
- 事案確認後、当該ロットを処方・調剤された患者344人に対し、直ちに服用中止の連絡を行い、該当ロットの回収に着手。3月29日時点で、245人から健康被害※の報告
※ふらつき、めまい、意識消失、強い眠気等のほか、これに伴う自動車事故や転倒(車両運転時の事故38人、救急搬送・入院41人)。また、因果関係不明であるが、2人の死亡事例が報告されている。
- 12月21~22日、医薬品医療機器等法違反の疑いで、厚生労働省、福井県、PMDAによる立入検査を実施
※令和3年1月20日までに、上記含めた計4回の立入検査が福井県によって実施されている。

行政処分

- 同社における、関係法令を遵守する意識が欠如した業務体制を早期に是正させること、更に、長期間にわたる法違反行為等への処分として、福井県が以下の行政処分を2月9日付けで実施。
 - ①**業務停止処分** (116日※)
※過去最長の処分は、化学及血清療法研究所(現、KMバイオロジクス(株))に対する110日間の業務停止処分。また、同社の他工場(清間工場)に対しても、60日間の業務停止処分
 - ②**業務改善命令**※
※薬機法及び関係法令の遵守、役職員への教育、製造・販売に係る業務体制の見直し・整備 等

小城製薬（株）に対する行政処分

事案概要

- 一般用医薬品に用いる生薬原料を主に製造する医薬品製造業者である、小城製薬（株）による医薬品医療機器等法に係る違反事案。
- 令和5年7月、京都府が同社亀岡工場に無通告立入検査を実施したところ、承認書と異なる方法による製造の実施及び製造・試験記録の一部捏造による行政の調査への虚偽報告等が行われていたことを確認。
- 同年9月、京都府が同社に対して報告命令を実施し、10月に報告書を受領。
- 同社の原料を用いた製品のうち29品目で自主回収（一般用医薬品26品目、医薬部外品3品目）。なお、本事案に関連した健康被害の発生はない。
- 主な違反内容
 - 承認書と異なる方法で製造
 - 一部試験の未実施
 - 製造・試験記録の一部捏造

行政処分

- 令和5年12月13日に、京都府が同社に対して以下の処分を実施。
 - ① **医薬品製造業** : 業務停止（40日）及び業務改善命令

沢井製薬(株)における不正事案

事案概要

- 同社九州工場が製造する医薬品※¹について、承認書と異なる試験方法※²が実施されていたことが発覚したことを受け、令和5年6月以降、大阪府が同社本社に対し、福岡県が同社九州工場に対し立入調査等を実施し、不備の事実を確認。
※1：胃炎・胃潰瘍治療薬 テブレノンカプセル50mg「サワイ」
※2：安定性モニタリングの溶出性試験において、別のカプセルに薬剤を詰め替えた上で試験を実施。
- また、本不正事案においては、総括製造販売責任者※³の対応について、当該責任者としての職責上、違反・不適切な行為※⁴が確認された。
※3：医薬品の品質管理及び製造販売後安全管理の最終責任者
※4：就任後7年間にわたり九州工場で不正が行われていることを検知できておらず、品質管理上必要な体制を構築できていなかった。行政から指摘を受けるまで、当局への本不正事案の報告を行わなかった。等
- 当該医薬品は同年7月に自主回収済み。本事案が当該医薬品の有効性・安全性に大きな影響を与える可能性は低く、また、これまでに本事案に関連した健康被害や有効性・安全性に影響があったとする報告もない。
- 主な違反内容
 - 承認書と異なる方法で試験の実施
 - 総括製造販売責任者の職責上、違反・不適切な行為

行政処分

- 令和5年12月22日に、大阪府、福岡県及び厚生労働省が沢井製薬に対して以下の処分を実施。
 - ① 第一種・第二種医薬品製造販売業 : 業務改善命令 (処分庁：大阪府)
 - ② 医薬品製造業(九州工場) : 業務改善命令 (処分庁：福岡県)
 - ③ 総括製造販売責任者 : 変更命令 (処分庁：厚生労働省)

カイゲンファーマ（株）に対する行政処分

事案概要

- 令和5年1月、カイゲンファーマから本社を管轄する大阪府及び奥沢工場を管轄する北海道に対して、奥沢工場において、**承認書と異なる方法による製造（承認書に記載のない添加物の追加等）、一部試験の未実施、虚偽の試験記録の作成、行政の調査への虚偽報告**等が確認されたことを報告。
- 同年2月以降、大阪府及び北海道が立入検査を実施し、不備の事実を確認。
- 1品目について自主回収を実施。本事案に関連した健康被害の報告なし。
- 主な違反内容
 - 承認書と異なる方法で製造
 - 一部試験の未実施
 - 虚偽の試験記録の作成
 - 行政の調査への虚偽報告

行政処分

- 令和5年12月22日に、大阪府及び北海道がカイゲンファーマに対して以下の処分を実施。
 - ① **第一種・第二種医薬品製造販売業**：業務停止（39日）及び業務改善命令（処分庁：大阪府）
 - ② **医薬品製造業（奥沢工場）**：業務停止（36日）及び業務改善命令（処分庁：北海道）

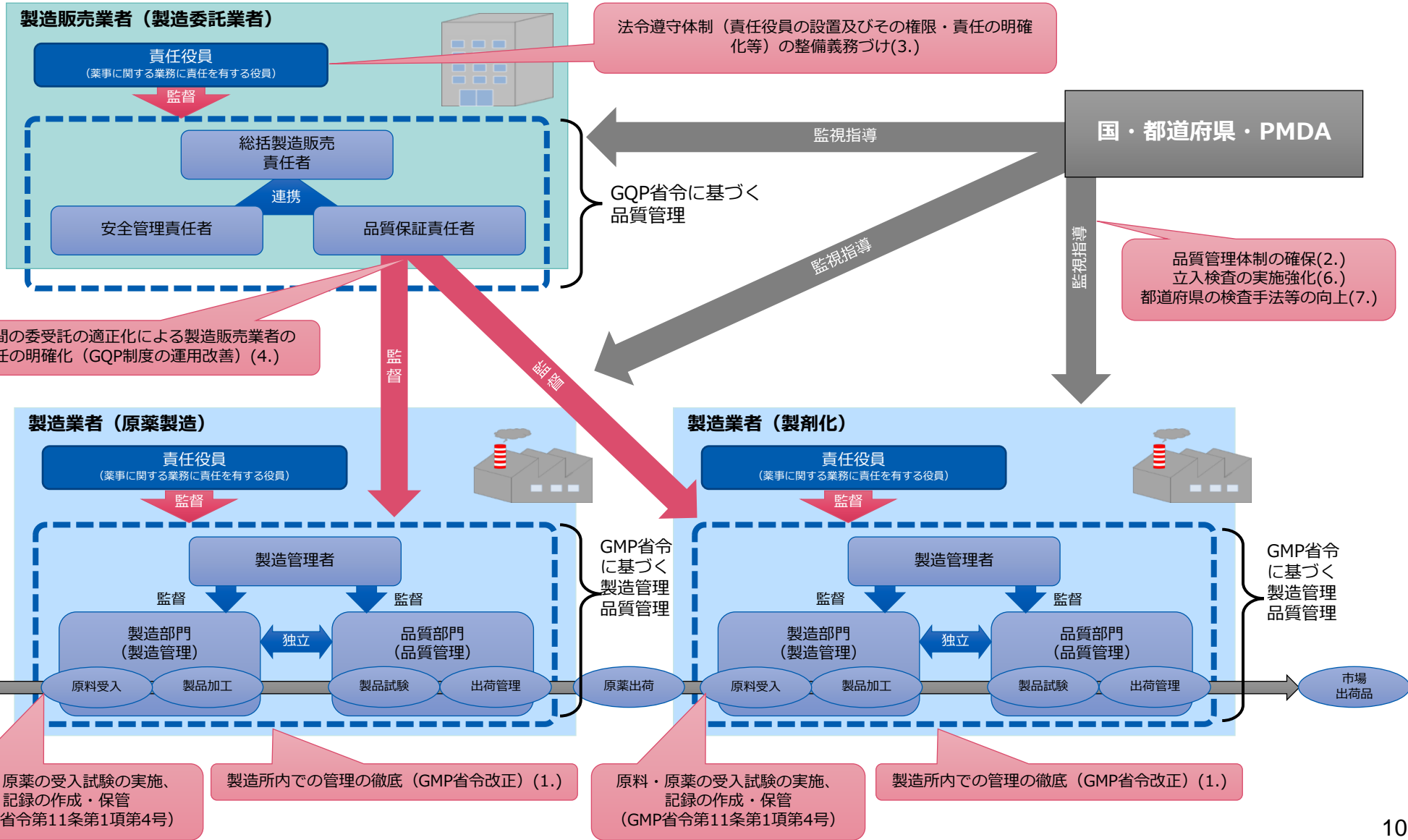
医薬品の品質確保に関するこれまでの取組

(令和5年12月1日時点)

| 対応方針 | | 具体的対応・進捗状況 |
|------------------------|---|--|
| (1) 製造業 関係 | 1. 製造業者における管理の徹底 (直接の原因への対応) | <ul style="list-style-type: none"> 令和3年2月9日通知により、原薬管理の徹底を指導 GMP省令改正により、記録の信頼性確保等を明記(令和3年8月施行) GMPの留意事項に係る業界自主ガイダンスの周知(令和4年3月29日) GMP調査の指摘事例をPMDAウェブサイトで公開(令和4年4月～) GMPの運用に関するQ&A(GMP事例集)の見直し(令和4年4月28日) 承認書に規定された試験方法に代用しうる試験方法について、要件等の取扱いの明確化(令和5年6月21日) |
| | 2. 製造業者における品質管理に係る 人員体制の確保 | <ul style="list-style-type: none"> 製造所への立入検査時に、製造規模に応じた品質管理体制が確保されているか確認を依頼(令和3年7月2日) 日薬連による品質管理体制の考え方を周知(令和4年1月31日) |
| | 3. 製造業者及び製造販売業者にお ける品質に対する企業経営層の責 任の明確化 | <ul style="list-style-type: none"> 改正薬機法により、法令遵守体制(責任役員の設置及びその権限・責任の明確化等)の整備義務づけ(令和3年8月施行) 責任役員に対し、GMP調査等への同席による法令遵守状況の把握を指導(令和4年4月28日) |
| (2) 製造 販売業 関係 | 4. 製造所に対する製造販売業者の 管理監督の徹底 | <ul style="list-style-type: none"> 業者間の委受託の適正化による製造販売業者の責任の明確化(GQP制度の運用改善)について、通知により指導(令和4年4月28日) GMP監査マニュアルの作成・周知(厚生労働科学研究班による成果)(令和5年9月1日) |
| | 5. 製造業者等に関する情報の公開 | <ul style="list-style-type: none"> 製造業者等に関する情報を製造販売業者ウェブサイトで公開 |
| (3) 行政 関係 | 6. 都道府県による立入検査の実施 強化 | <ul style="list-style-type: none"> 令和3年2月9日通知により無通告立入検査の回数増加を依頼 令和3年7月上旬に後発医薬品製造所への一斉無通告立入検査を実施 |
| | 7. 都道府県の検査手法等の向上 | <ul style="list-style-type: none"> 無通告立入検査ガイドラインの作成・周知(令和3年12月7日) 各種研修や模擬査察、PMDAとの合同立入検査等の教育機会を充実(令和4年4月よりPMDAに「GMP教育支援課」を設置) |
| | 8. 行政による製品試験結果と連携 した調査の実施 | <ul style="list-style-type: none"> 「後発医薬品品質確保対策事業」等による製品試験結果を踏まえた立入検査を実施(令和3年度事業分について実施済) |
| | 9. 行政処分の厳格化 | <ul style="list-style-type: none"> 行政処分基準の改正及び全国統一化(令和3年8月施行) |

- 上記の取組に加え、令和5年4月に厚生労働科学研究班を新たに設置し、製造業者等における品質管理方法の更なる向上策等の検討を開始。
- その他、上記の取組全体について、企業向け講習などの機会を通じて周知・啓発を実施し、業界全体の継続的な意識向上を推進。

後発医薬品の品質確保に関する取組 製造管理・品質管理に係る各種制度と強化ポイント（イメージ）



GMP省令における製造業者による原料（原薬含む）の管理

①原料の管理に必要な手順に関する規定（第8条第1項第2号関係）

- ・原料が適正であることの確認（ダブルチェック等）に関する手順書を作成する
- ・原料の保管、出納等に関する手順書（取違い防止のための手順等）を作成する

②製造指図・記録上での原料の管理に関する規定（第10条第1号から4号関係）

- ・製造工程における指示事項、注意事項等を記載した文書（製造指図書）を作成・保管する。製造部門の責任者は、製造指図書に基づき、職員に対して作業を指示し、製品の製造作業を行う
- ・製造工程で使用した原料等の名称、ロット番号及び管理単位番号、使用数量を記録する

③原料について適正であることの確認、適正な保管及び出納に関する規定（第10条第5号、6号関係）

- ・原料のロットごとに、適正であることを確認するとともに、確認の結果に関する記録を作成及び保管する
- ・原料は適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成・保管する
- ・原料の保管については、明確に標識、区分等がなされ、取違え等を防止する措置をとる
- ・ロットごとの入庫した日付及び数量、保管中に取られた措置、出庫した日付及び数量を記録する

④原料及び製品の試験検査に関する規定（第11条関係）

- ・原料及び製品について、ロットごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成・保管する

⑤原料の供給者の管理に関する規定（第8条第1項第6号、第11条の4関係）【令和3年8月に追加】

- ・原料の供給者に対する適格性の評価、供給者による原料の製造・品質管理状況の定期的な確認、製造・品質管理の方法について供給者との取決めの締結等を行う

⑥製造所からの出荷の管理に関する規定（第12条第1項関係）

- ・製造・品質関連業務が適切に行われたかどうかについてロットごとに適切に評価し、出荷の可否を決定する

GMP省令改正（改正の趣旨及び原薬管理の強化）

改正の趣旨

➤ 国際整合

PIC/Sを中心とした国際的な監視体制の連携が進んできており、PIC/S加盟国として、**国際標準となっているPIC/Sガイドライン等との一層の整合化を図る。**

➤ 国内制度整理

近年、国内外の製造所において発生した医薬品の品質に係る種々の事案（※）を踏まえ、これまで通知等で示してきた内容をGMP省令に規定し、明確化することにより、**GMP適用の厳格化を図り、医薬品の品質の確保を進める。**

（※）承認内容と製造実態との相違、製品の交叉汚染、製造記録の信頼性問題、等

➤ その他

現行GMP省令中にある用語の整理等

原料等の供給者の管理（第十一条の四）^{7, 8}

〈新設〉

製造業者等に対し、

- ・原料等の品質の確保のために**適切な規格を定めること**
- ・原料等の**供給者について、適格性を評価し、選定すること**
- ・原料等の**製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかを定期的に確認すること**

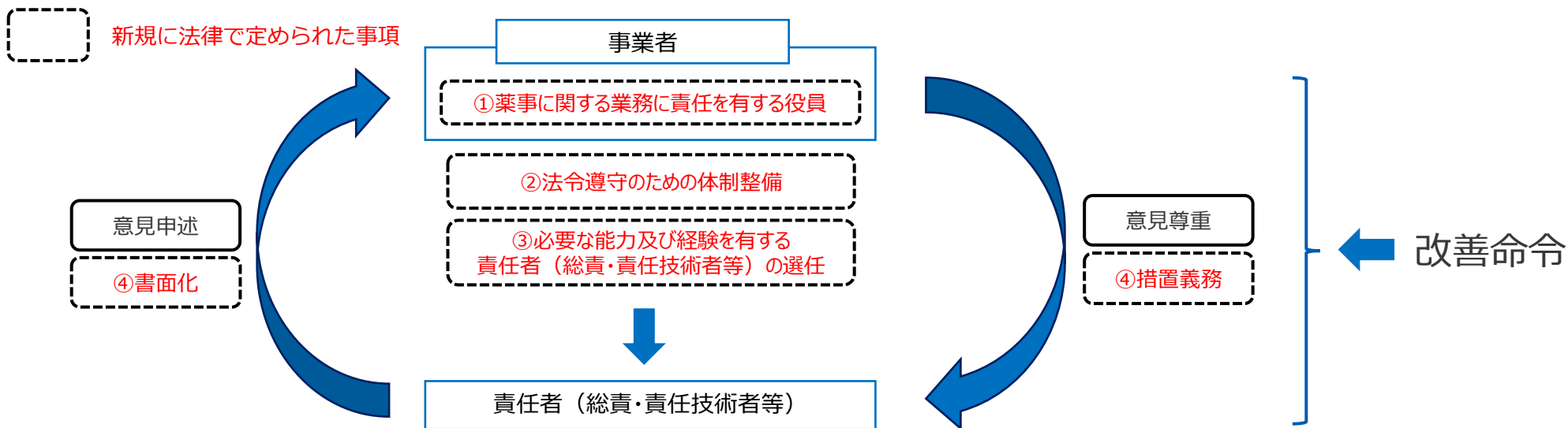
等の業務を適切に行うことを義務づけた。

また、原料等の製造管理及び品質管理の方法に関して、その**供給者と必要な取決めを締結すること**を義務づけた。

【参考文献】

- 7) PI 047 Annex “GUIDELINE ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
- 8) PI 045 “GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

令和元年度薬機法改正の概要



- ① **責任役員**：法令遵守及び法令遵守体制の整備に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置づけ、許可申請書に記載すること
- ② **法令遵守体制の整備**：法令遵守上の問題点を把握し解決のための措置を行うことができる体制を含めた法令遵守体制を整備すること
- ③ **責任者の選任義務**：業務が法令を遵守して適正に行われるために、必要な能力及び経験を有する責任者（総括製造販売責任者・責任技術者・営業所管理者等）を選任すること
- ④ **意見申述**：責任者による事業者に対する書面での意見申述義務
➡ **意見尊重・措置義務**：事業者は、当該意見を尊重するとともに、法令遵守のために必要な措置を講じ、その内容を記録・保存する義務

医薬品製造販売業者及び医薬品製造業者に対する調査への責任役員の同席について (令和4年4月28日薬生監麻発0428第8号/薬生安発0428第2号)

通知の趣旨

- ◆ 昨今、薬機法違反事案が相次いで発生し、わが国の医薬品に対する信頼を揺るがす状況となっている。責任役員は、法令遵守のために主体的に行動することが求められ、GQP省令、GVP省令、GMP省令を遵守した運用の状況についても適切に把握する必要がある。そのための一手段として、業界の意見を踏まえ、責任役員が各調査に同席することを求めることとした。

通知の概要

- ◆ 責任役員に対し、以下の対応を求める。
 - 当局が実施する調査（GQP/GVP/GMP）への同席（※）（可能な限り）
（※）部分的な同席・オンラインによる同席も可
 - 調査の実施状況・結果の適切な把握（同席しない場合も）
 - 法令遵守のための指針の設定、必要な人員の確保及び配置、業務のモニタリング体制、その他各省令を遵守して業務を行う体制の整備に関する取組の主導（常日頃から）
 - 上記の実施状況に関する当局の調査時における実施状況の説明（必要に応じて）

医薬品の品質問題事案を踏まえた製造販売業者及び製造業者による品質管理に係る運用について（令和4年4月28日薬生監麻発0428第2号）

趣旨：GQP省令に基づいて主体的に品質管理を行うことが医薬品の製造販売業者に求められているが、昨今の品質問題事案を踏まえ、一部企業において本来の役割を果たせていなかったとの指摘が出ている。特に製造業者に対する管理やコミュニケーションが不十分であったことから、同様の事案の再発防止に向け、製造販売業者及び製造業者が担うべき責務を明確化する。

概要

1. 製造販売業者における組織及び人員体制の整備

- GQP省令各条に規定する業務量を勘案した人員配置と人的資源等の確保の体制について記載

2. 品質保証責任者の業務

- 品質保証責任者の責務を明確化

3. 製造販売業者と製造業者等の適正な委受託関係の構築

- 業者間の取決めに関する考え方、新たな方針（L字型締結）等を記載

4. 品質情報等に関する情報提供及び措置

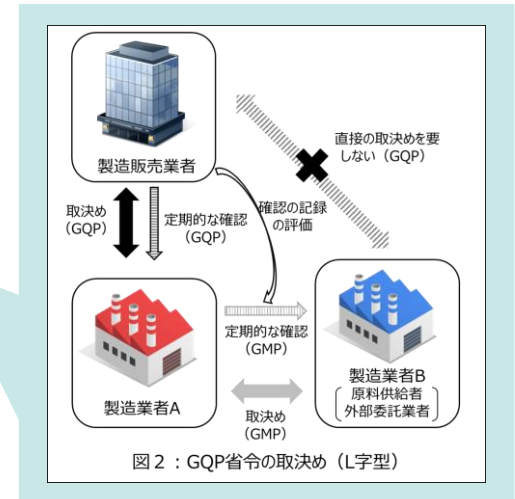
- 製造販売業者と製造業者との情報コミュニケーションについて記載

5. 製造販売業者による製造業者等の定期的な確認

- 定期的な確認の手段（原則実地）、頻度、内容に関する具体的な方針について記載

6. 市場への出荷の管理

- 製造販売業者が製造業者に市場への出荷の可否の決定を行わせる場合等における評価方法について記載



「GMP監査マニュアル」の経緯と趣旨について

経緯

- 医薬品の品質確保に向けた取組の一環として、GQP省令第10条第1項の規定に基づく製造業者等の定期確認（製販監査）の手法及び課題について検討することとなった。
- その後、日薬連品質委員会と協議し、業界主体で「GMP監査マニュアル」の作成を進めることとなった（厚生労働行政推進調査事業で実施）。

趣旨・要点

- 「GMP監査マニュアル」は、監査を行う際に最大限できれば理想的な事項を示したものであり、各製造販売業者がマニュアルのすべてを使用することは意図していない。（このマニュアルの記載事項はGQP省令要件となるものではない。）
- 各社が置かれている状況は様々であり、取扱い品目や関係企業数によって状況は異なるものであることから、各社の実情にあわせて必要な項目を選択することや、リスクに応じて項目を選択するなどの対応が求められている。

無通告立入検査ガイドラインの制定について

背景

- 令和2年12月、後発医薬品の製造過程において、承認書に記載の無い医薬品原薬が混入し、当該医薬品を服用した患者に、重大な健康被害が多数生じる事案が発生した。
- 当該事案を踏まえ、都道府県に対し、リスクの高い製造所への無通告立入検査の実施頻度の増加に加え、研修会やPMDAとの合同立入検査の活用等により、検査手法の向上に努めるよう、無通告立入検査の徹底強化を進めてきた。
- こうした検査手法の向上の一環として、より実効的な無通告立入検査を実施するため、**令和3年12月に無通告立入検査における基本姿勢や調査手法について示すこととした。**

ガイドラインの目的

- 製造業者等における法令の遵守状況、医薬品の製造実態等を効果的に把握し、重大な法令違反や品質不良等の端緒となる情報の検知及び不正行為等の抑止を目的とする。

ガイドラインの概要

- 網羅的ではなく、課題を特定し徹底的に深掘する調査を目標とし、対象施設の選定、計画の立案、調査中の情報入手、処理、分析等の手法をまとめている。

※本ガイドラインは、公にすることにより、法令違反の発見及び指導を回避又は軽減するための事業者による証拠隠滅や虚偽陳述を助長するおそれがあることから、**非公開**の取扱いとしている。

1. 行政処分事案と品質確保に向けたこれまでの取組
2. **更なる品質確保に向けて**

有識者検討会※の報告書より

※「医薬品の迅速・安定供給実現に向けた総合対策に関する有識者検討会」

薬事監視の質の向上を図るための課題

- ① 製造所における管理体制に係る評価項目の見直し
- ② 都道府県における薬事監視の体制の強化
- ③ 国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

(第1章 医薬品産業を取り巻く現下の諸課題「1.1.1後発品産業構造上の課題」より抜粋)

- 加えて、後発品企業での製造工程の複雑化や業務量の増大といった製造実態の変化に対して、製造所への立入検査などにより、それらの問題をチェックする各都道府県の薬事監視の体制は必ずしも十分に機能しているとは言い難く、また、国と都道府県の薬事監視の情報共有を含めた連携体制も十分に整備されていない状況にあった。
- さらに、前述のとおり、製造所への立入検査などによりそれらの問題をチェックする各都道府県の薬事監視についても、徹底が図られているとは言い難い状況にあった。

(第2章 医薬品の迅速・安定供給実現に向けた対策の方向性「2.1.1後発品産業構造の見直し」より抜粋)

- 後発品企業においては、これまでの数次にわたる法令違反の事案を踏まえ、引き続き、製造管理及び品質管理の徹底を図ることが必要である。
- その上で、製造所における管理体制に係る評価項目の見直しを含め都道府県における薬事監視の体制を強化するとともに、国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い、薬事監視の質的な向上を図る必要がある。

有識者会議の議論への対応案①

薬事監視の質の向上を図るための課題

- ① 製造所における管理体制に係る評価項目の見直し
- ② 都道府県における薬事監視の体制の強化
- ③ 国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

対応

① 製造所における管理体制に係る評価項目の見直し

- ✓ 令和3年7月、都道府県に対して、医療用後発医薬品の承認審査時に行われるGMP適合性調査について、調査対象の製造所において、製造品目数、製造量等に見合った製造・品質管理体制が確保されていることを確認することを依頼済み※。

※令和3年7月2日付け薬生薬審発0702第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、薬生監麻発0702第5号監視指導・麻薬対策課長連名通知

- ✓ 今後さらに、後発医薬品のGMP適合調査において重点的に調査すべき事項を整理し都道府県へ周知を図る。

② 都道府県における薬事監視の体制の強化

- ✓ 現状、「GMP調査要領」に基づき、各都道府県において、製造所のリスク評価が実施され、各製造所に対する調査頻度や調査方法（実地（通告/無通告調査）又は書面）等が決定されている。
- ✓ 令和5年度からは、都道府県及び厚生労働省が連携の上、全国の製造所から相対的に高リスク製造所※を抽出し、PMDAと都道府県が合同で無通告立入検査を行う、「合同無通告立入検査」の取組を開始する。高リスク製造所を対象に、都道府県がPMDAと連携することで重点的かつより高度な立入検査を可能とするとともに、都道府県調査員に対してPMDAの実践的な調査能力を習得する機会を提供する。

※直近の被調査実績や取り扱う医薬品の種類や品目数、その他当該製造所における品質管理の状況に懸念を生じさせる情報の有無等に基づき抽出。

有識者会議の議論への対応案②

薬事監視の質の向上を図るための課題

- ① 製造所における管理体制に係る評価項目の見直し
- ② 都道府県における薬事監視の体制の強化
- ③ **国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備**

対応

③国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備

- ✓ 令和4年度から、国内のGMP査察能力を向上させるため、PMDAにおいて、都道府県調査員の教育訓練や都道府県による査察への同行による知識共有等を行うとともに、PMDAの調査員及び外部専門人材の確保を行う、「GMP管理体制強化等事業」を実施。
- ✓ 令和6年度からは、本事業を拡充し、国と都道府県の薬事監視の速やかな情報共有を含めた連携体制の整備を行い、薬事監視の質的な向上を図るため、PMDAにおいて、全国のGMP調査において判明した不備事項を収集・蓄積・共有・分析等を行う体制の検討・構築を行う。

事業スキーム

